

1

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento industrial para preparar D-canforato de L-carnitinamida y D-canforato de D-carnitinamida.

5

10

Como es sabido, por ejemplo por la patente belga 660039, los D-canforatos de L- y D-carnitinamida son compuestos intermedios clave en la preparación de agentes terapéuticos útiles. Por ejemplo, el D-canforato de L-carnitinamida se puede convertir en L-carnitinamida, que presenta notable actividad estimulante respiratoria. Además, la L-carnitinamida, así como la D-carnitinamida, se pueden usar para la producción industrial de clorhidrato de carnitina levo- y dextrorrotatorio, respectivamente, que son también agentes terapéuticos útiles conocidos.

15

Los procedimientos propuestos con anterioridad para la producción de clorhidrato de carnitina levo- y dextrorrotatorio se pueden dividir en dos grupos: procedimientos que usan el clorhidrato de D,L-carnitininitrilo como compuesto de partida, y un procedimiento que usa el clorhidrato de D,L-carnitinamida como compuesto de partida.

20

25

El primer grupo, concretamente los procedimientos que usan el clorhidrato de D,L-carnitininitrilo, son, cronológicamente, los propuestos por E. Strack y otros (Z.Physiol.Chem. 318, 129, 1960), Horiuchi y otros (Tokio Koho Sho 40-3891), Ayata (Yakugaku Zasshi 81, 778, 1961) y T. Dohi y otros (P.M. japonesa 63291/1965, de Otsuka Pharmaceutical Co.).

07089 30

En general, se ha demostrado que esos métodos no son económicamente factibles para la producción industrial de cloruro de L-carnitina, ya que algunos de ellos se basan en una doble formación de sales para conseguir -

1 la separación del isómero levorrotatorio (método propuesto
por E. Strack y método propuesto por Ayata), mientras que
los otros dos métodos comprenden el uso de ácidos parti-
cularmente caros, tales como el ácido L-canforsulfónico
5 (Horiuchi y otros) y ácido D-acetilglutámico (T. Dohi y
otros).

Además, el uso del nitrilo de carnitina no es
aconsejable para este tipo de resolución, ya que el méto-
do para preparar el nitrilo implica la consecución de un
10 compuesto con gran número de impurezas salinas (10-15%) -
que no son fácilmente separables; tales impurezas compli-
can considerablemente el procedimiento de resolución de -
los dos antípodas ópticos.

Además, en la hidrólisis sucesiva del carnitino-
15 nitrilo ópticamente activo a carnitinamida, y después a -
carnitina, puede haber fenómenos de racemización. Este efec-
to adverso tiene lugar especialmente en la conversión a -
carnitinamida, y, por tanto, el compuesto final que se ob-
tiene no tiene la pureza óptica deseada.

20 El segundo grupo de procedimientos que usan car-
nitinamida recémica como compuesto de partida tiene la -
ventaja de utilizar un compuesto fácilmente disponible, -
que tiene alto grado de pureza y es fácilmente hidroliza-
ble a carnitina, sin riesgo de racemización.

25 El procedimiento usando clorhidrato de carnitina
mida como compuesto de partida para resolución se expone
en la patente belga 660039 antes mencionada. Tal procedi-
miento comprende el uso de ácido D-canfórico, del que tam-
bién se dispone a bajo precio, para producir el D-canfora-
30 to de D,L-carnitinamida.

1 Sin embargo, este procedimiento presenta un serio inconveniente y, en consecuencia, halla poca aplicación industrial, ya que, para formar el D-canforato de D,L-carnitinamida es necesario formar primero la sal amónica de ácido D-canfórico con amoníaco; el D-canforato amónico que se forma se convierte luego en D-canforato de plata, por acción de nitrato de plata. Dado que la carnitinamida está en la forma de sal clorhidrato, la formación de esta sal de plata es esencial para eliminar el ión cloruro. Por tanto, tal procedimiento es muy caro (debido al uso imperativo del compuesto del plata) y difícil de efectuar industrialmente, ya que las diversas etapas del procedimiento han de ser efectuadas en ausencia de luz, para evitar un marcado ennegrecimiento de los recipientes de reacción, debido a la gran cantidad de AgCl que se forma. El compuesto final, además, se puede impurificar por la presencia de iones plata.

15 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar industrialmente el D-canforato de L-carnitinamida y D-canforato de D-carnitinamida, que no tiene los serios inconvenientes de los procedimientos de la técnica anterior.

20 Un objeto más específico de la presente invención es proporcionar un procedimiento menos caro y lento que los procedimientos de la técnica anterior, para producir a escala industrial el D-canforato de L-carnitinamida y D-canforato de D-carnitinamida.

25 Más en particular, un objeto de la presente invención es proporcionar tal procedimiento en el que se evita totalmente el uso de los costosos y molestos compuestos

1 de plata.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar tal procedimiento en el que los materiales de partida son los baratos y fácilmente disponibles clorhidrato de D,L-carnitinamida y ácido D-canfórico, que antes de ahora han requerido el uso de los compuestos de plata para dar los productos deseados.

De hecho, se ha hallado, sorprendentemente, que la preparación previa de canforato de plata no es realmente necesaria, y que el ácido D-canfórico se puede hacer reaccionar directamente con D,L-carnitinamida, siempre que este último compuesto esté en forma de su base libre, y no en forma de su sal clorhidrato.

Según la invención, el procedimiento para producir el D-canforato de L-carnitinamida y D-canforato de D-carnitinamida comprende:

- (1) convertir una solución de clorhidrato de D,L-carnitinamida en una solución de D,L-carnitinamida, base libre;
- (2) hacer reaccionar la solución de D,L-carnitinamida, base libre, directamente con ácido D-canfórico, obteniendo así una solución de D-canforato de D,L-carnitinamida;
- (3) secar la solución de la etapa (2) y recoger el residuo con un alcohol inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, para formar una solución alcohólica, tras lo que se separa por cristalización de la solución alcohólica una fase sólida que comprende el D-canforato de L-carnitinamida; y
- (4) separar dicha fase sólida de la solución alcohólica que comprende el D-canforato de D-carnitinamida.

1 Preferiblemente, la etapa de convertir la solu-
ción de clorhidrato de D,L-carnitinamida en una solución
de D,L-carnitinamida, base libre, se efectúa poniendo en
5 contacto una solución acuosa de clorhidrato de D,L-carni-
tinamida con resinas intercambiadoras de iones fuertemen-
te ácidas o fuertemente básicas.

Se ha hallado que las resinas intercambiadoras
de iones Amberlite tipo "Gel", manufacturadas por Rohm &
Haas, son particularmente adecuadas en el procedimiento de
10 la presente invención. Son ejemplos específicos no limita-
tivos de tales resinas intercambiadoras de iones Amberlite
las resinas IRA 402, IRA 410 e IRA 401/S.

Usando las resinas intercambiadoras de iones del
tipo básico, la D,L-carnitinamida, base libre, pasa direc-
15 tamente sin ser retenida, mientras que el ión cloruro es
fijado por la resina. A la inversa, usando resinas inter-
cambiadoras de iones del tipo ácido, la D,L-carnitinamida
se fija, y entonces, por tratamiento de la resina que tie-
ne fijada sobre ella la D,L-carnitinamida, con ácido D-
20 canfórico, se puede eluir D,L-carnitinamida en forma de -
la sal D-canforato.

Tales resinas intercambiadoras de iones se pue-
den usar directamente sobre la solución de clorhidrato de
D,L-carnitinamida, o por uso de columnas. En general, se
25 prefiere recurrir al último sistema, ya que el procedimien-
to se puede controlar así más fácilmente, y las resinas se
deterioran menos durante la regeneración.

Una vez usadas las resinas, se pueden regenerar
fácilmente, de hecho, de maneras conocidas por sí mismas,
30 y por tanto se pueden usar durante un número de operacio-

1 nes prácticamente ilimitado.

El tamaño medio de perla de las resinas intercambiadoras de iones varía preferiblemente de 0,39 a 0,46 mm.

5 La manera de funcionamiento preferida sería usar do las resinas intercambiadoras de iones del tipo fuertemente básico, como relleno en una columna cromatográfica, y haciendo pasar por la columna la solución que contiene clorhidrato de D,L-carnitinamida.

10 El tiempo de residencia de la solución en la columna debe ser de 30 a 60 minutos.

El intervalo preferido de concentración de la solución que pasa por la columna es 500 gramos de clorhidrato de D,L-carnitinamida en 1,5-3 litros de disolvente, preferiblemente agua.

15 La temperatura de la solución que pasa por la columna puede variar de 15 a 60°C, prefiriéndose la temperatura ambiente.

20 Debido a la inestabilidad de la D,L-carnitinamida, base libre, contenida en la solución que sale del fondo de la columna cromatográfica (la carnitinamida tiende a experimentar hidrólisis a carnitina), la manera preferida de funcionamiento es introduciendo directamente la solución que sale de la columna en el recipiente de reacción que contiene el ácido D-canfórico. Sin embargo, la solución se puede dejar reposar durante aproximadamente 0,5-1 hora antes de hacerla reaccionar con el ácido D-canfórico, sin riesgo sustancial de hidrólisis.

25 El ácido D-canfórico se puede usar en forma de suspensión en un medio de suspensión adecuado, preferible-

07089 30

1 mente agua, o en forma sólida. Se prefiere esta última -
porque en la etapa subsiguiente de reducir el volumen de
la mezcla de reacción hasta sequedad, bajo vacío, se ha
de evaporar una cantidad de agua menor, y en consecuencia
5 se requiere menos energía.

Tras reducir el medio de reacción a sequedad,
el residuo resultante se recoge con un alcohol inferior -
que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, siendo particular-
mente preferido el isopropanol.

10 La resolución de los isómeros ópticos se consi-
gue dejando reposar la solución alcohólica durante aproxi-
madamente 2-8 horas; una fase sólida sustancialmente pura,
de D-canforato de L-carnitinamida, se separa de la solu-
ción por cristalización, mientras que el D-canforato de -
15 D-carnitinamida permanece en solución.

Tras separar (p.ej. por filtración) la fase só-
lida de la fase líquida, la fase sólida se puede recrista-
lizar con el mismo alcohol usado para recoger el residuo.
Si se usa isopropanol, un simple lavado con isopropanol es
20 suficiente para dar un producto de gran pureza.

Los siguientes ejemplos ilustrarán más la inven-
ción, sin limitar su ámbito.

EJEMPLO 1

25

Preparación de clorhidrato de L(-)-carnitinamida

500 g de clorhidrato de D,L-carnitinamida se di-
suelven en 2.000 ml de agua destilada y se pasan luego por
una columna cromatográfica de vidrio (diámetro 50 mm, al-
tura 1,50 m) rellena de 4.000 ml de resina intercambiadora

1 de iones del tipo básico (IRA 402 ó IRA 410 ó IRA 401/S,
etc, Rohm & Haas), activada, en forma de OH^- . El tiempo -
de residencia de la solución en la columna es 30 minutos.
La solución está a temperatura ambiente. La solución alcalina
5 que sale de la columna se recoge directamente en un
recipiente que contiene 550 g de ácido D-canfórico suspen-
didos en 1.200 ml de agua destilada. A medida que la D,L-
-carnitinamida, base libre, percola por la columna y reac-
ciona con el ácido D-canfórico, este último se solubiliza.
10 Al final del paso de la D,L-carnitinamida por la columna
(pH de la solución aprox. 5-6), todo el ácido D-canfórico
se habrá solubilizado.

La solución acuosa que contiene el D-canforato
de D,L-carnitinamida se concentra en este punto a sequedad,
15 bajo vacío, se recoge dos veces con 300 ml de alcohol iso-
propílico y luego se añaden, finalmente, 4.300 ml de alco-
hol isopropílico que contienen 10 g de ácido D-canfórico
disuelto.

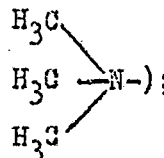
En estas condiciones, tras reposar durante la no-
che a 0°C , cristalizan 420 g de un compuesto blanco, y es-
to constituye el D-canforato de L-carnitinamida, que tiene
20 $[\alpha]_D^{20} = +10$ ($c = 2\%$ en H_2O), que, tras una sucesiva cris-
talización con isopropanol, produce 360 g del compuesto con
 $[\alpha]_D^{20} = +7,8$. Estos 360 g de D-canforato de L-carnitina-
25 da se suspenden en 3.000 cc de isopropanol, y luego se tra-
tan con HCl gaseoso hasta lectura ácida del isopropanol.
Tras reposar a -4°C durante aproximadamente 12 horas se -
obtiene un precipitado abundante de clorhidrato de L(-)-
-carnitinamida, y éste luego se filtra y seca bajo vacío
a 40°C , produciendo 150 g de compuesto seco, $[\alpha]_D^{20} = -18$

1 (c = 2 en H₂O). p.f. = 239 - 241°C.

El cloruro de L-carnitinamida tiene la siguiente

RMN:

5 δ 3,50 (d, 2H $\xrightarrow{+}$ N-CH₂); 3,30 (s, 9H $\xrightarrow{+}$ N-);
2,57 (d, 2H, -CH₂-CONH₂); D₂O



EJEMPLO 2

10 Preparación de clorhidrato de L(-)-carnitinamida

Se repiten los métodos del Ejemplo 1, excepto en que la solución que contiene D,L-carnitinamida, base libre, que sale de la columna cromatográfica, se introduce directamente en un recipiente de reacción que contiene ácido D-canfórico sólido.

EJEMPLO 3

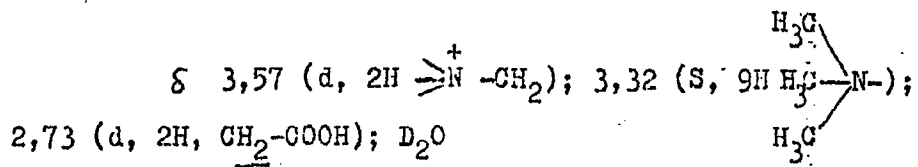
Preparación de clorhidrato de L(-)-carnitina

20 150 g de clorhidrato de L(-)-carnitinamida se disuelven en 310 ml de agua destilada y se calientan a 98-100°C. Luego se añaden 326 g de ácido oxálico y la mezcla se mantiene bajo agitación durante 6 horas, manteniendo la temperatura constante.

25 Luego se deja enfriar la mezcla durante 12 horas y se separa por filtración el precipitado de oxalato amónico. La solución filtrada se concentra a sequedad, el residuo sólido se recoge dos veces con alcohol isopropílico, y luego se cristaliza a 0°C; se obtienen 110 g del compuesto que tiene $[\alpha]_D^{20} = -25$ (c = 5 en H₂O). Todas las caracte-

1 rísticas químico-físicas del compuesto así obtenido (PM, -
 IR, RMN y análisis elemental) están conformes con las del
 clorhidrato de L(-)-carnitina conocido. p.f. = 140-142°C.

5 El clorhidrato de L-carnitinamida tiene la si-
 guiente RMN:



10

EJEMPLO 4

Preparación de clorhidrato de D(+)-carnitinamida

15 Por una columna cromatográfica de vidrio (altu-
 ra 120 cm, diámetro 40 mm) rellena de 1,35 kg de resina -
 intercambiadora de iones del tipo básico (IRA 402 ó IRA
 401/S o IRA 410, etc, Rohm & Haas), activada en forma de
 OH⁻, se pasa una solución acuosa que contiene 160 g de -
 clorhidrato de D,L-carnitinamida en 700 ml de agua desti-
 20 nada. El tiempo de residencia de la solución en la colum-
 na es 1 hora. La solución está a temperatura ambiente.

La solución que sale de la columna y que contie-
 ne D,L-carnitinamida como base libre se añade directamente
 a 185 g de ácido D-canfórico suspendidos en 400 ml de agua.
 Tras filtración, la solución acuosa se concentra a seque-
 25 dad, se recoge con alcohol isopropílico y se deja crista-
 lizar durante 24 horas a 0°C. El sólido cristalino que con-
 tiene D-canforato de L(-)-carnitinamida se filtra luego -
 y se trata tal como según el ejemplo 1, mientras que otros
 20 g de ácido D-canfórico se añaden a la solución y se de-
 30 jan cristalizar durante otras 24 horas en isopropanol. El

1 compuesto sólido resultante se filtra, y la solución trans-
parente se somete a burbujeo de HCl gaseoso frío hasta -
que se obtiene una reacción ácida clara. Tras reposar en
congelador durante 12 horas a -4°C , se obtienen 45 g de
5 compuesto microcristalino blanco, con $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17,0$, que
tiene las características químico-físicas (IR, RMN, PM y
análisis elemental) de acuerdo con las del clorhidrato de
D(+)-carnitinamida.

10

EJEMPLO 5

Preparación de clorhidrato de D(+)-carnitina

15

45 g de clorhidrato de D(+)-carnitinamida se di-
suelven en 100 ml de agua, se calientan hasta el punto de
ebullición y luego se tratan con 96 gramos de ácido oxálico
durante 6 horas, con agitación continua. Luego se en-
fría la solución durante 12 horas a 0°C ; el oxalato amóni-
co que se forma se filtra, y la solución transparente se
concentra a sequedad bajo vacío. El sólido se lava bien -
20 con alcohol isopropílico, y luego se cristaliza con el -
mismo disolvente. Se obtienen 30 g del compuesto con -
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23,6$ ($c = 5$ en H_2O), que tiene las característi-
cas químico-físicas (IR, RMN, PM y análisis elemental) de
acuerdo con las del clorhidrato de D(+)-carnitina.

25

El ejemplo siguiente ilustra la racemización de
la D-carnitinamida a clorhidrato de D,L-carnitina, que -
luego se convierte en clorhidrato de D,L-carnitinamida pa-
ra subsiguiente resolución de los isómeros ópticos L y D.

1

EJEMPLO 6Etapa (a): Preparación de clorhidrato de D,L-carnitina

5 45 g de clorhidrato de D-carnitinamida (según se prepara en el Ejemplo 4) se disuelven en 200 cc de HCl conc., y se dejan reposar a 100°C durante 60 horas. La solución se concentra a sequedad bajo vacío. El residuo - (aproximadamente 45 g) es clorhidrato de D,L-carnitina. - De hecho, el residuo muestra $[\alpha]_D^{20} = 0$, mientras que su punto de fusión y RMN corresponden a los del clorhidrato de D,L-carnitina conocido.

10

Etapa (b): Preparación de D,L-carnitinamida, base libre

15 10 g de clorhidrato de D,L-carnitina se suspenden en 100 cc de alcohol etílico absoluto. La suspensión resultante se satura a 0°C con HCl gaseoso. Subsiguientemente se calienta la suspensión a la temperatura de reflujo hasta que se consigue la disolución de la fase sólida, lo que requiere aproximadamente tres horas. La solución resultante se concentra bajo vacío, obteniendo así 10 gramos de éster etílico de carnitina. Este éster etílico de carnitina se trata con 100 cc de NH_4OH al 25% durante 40 horas, a temperatura ambiente. La solución se concentra a sequedad bajo vacío, y el residuo es clorhidrato de D,L-carnitinamida (12 g) que comprende aproximadamente 10% de NH_4Cl .

20

25

Este clorhidrato de D,L-carnitinamida se trata como en el Ejemplo 1, es decir, se convierte en D,L-carnitinamida, base libre, y se hace reaccionar con ácido D-canfórico, para resolución de los isómeros ópticos.

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

15

20

1ª.- Procedimiento para preparar D-canforato de L-carnitinamida y D-canforato de D-carnitinamida, que comprende: (1) convertir una solución de clorhidrato de D,L-carnitinamida en una solución de D,L-carnitinamida, base libre; (2) hacer reaccionar la solución de D,L-carnitinamida, base libre, directamente con ácido D-canfórico, obteniendo así una solución de D-canforato de D,L-carnitinamida; (3) secar la solución de la etapa (2) y recoger el residuo con un alcohol inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, para formar una solución alcohólica, tras lo cual se separa de la solución alcohólica, por cristalización, una fase sólida que comprende el D-canforato de L-carnitinamida; y (4) separar dicha fase sólida de la solución alcohólica que comprende el D-canforato de D-carnitinamida.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, - donde la etapa (1) comprende poner en contacto la solución de clorhidrato de D,L-carnitinamida con una resina intercambiadora de iones elegida del grupo que comprende resinas Amberlite fuertemente básicas y fuertemente ácidas.

07089

30

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, donde la etapa (1) comprende poner en contacto dicha solu-

1 ción con dicha resina, como relleno de una columna cromatográfica.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, donde el tiempo de residencia de dicha solución en dicha columna es de 30 a 60 minutos.

5 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, donde la concentración de dicha solución es 500 gramos de clorhidrato de D,L-carnitinamida en 1,5-3 litros de un disolvente de ella.

10 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ácido D-canfórico está en forma de suspensión..

15 7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ácido D-canfórico está en forma sólida.

8ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho alcohol inferior - que tiene de 1 a 5 átomos de carbono es isopropanol.

20 9ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR D-CANFORATO DE L-CARNITINAMIDA Y D-CANFORATO DE D-CARNITINAMIDA".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

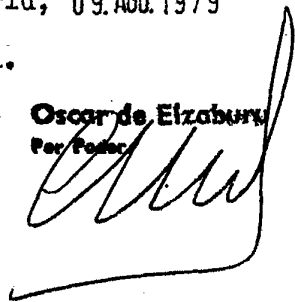
Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 09.AGO.1979

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder



C C F

07089 30